

UNTERSUCHUNG ÜBER DIE ENTWICKLUNG
DER HORMONLAGE BEI FRAUEN,
DIE WEGEN EINES COLLUM-CARINOMS
MIT RADIUM-RÖNTGEN BESTRAHLT WURDEN

Herbert Haedicke

1964

Digitized by the Internet Archive
in 2026



UNTERSUCHUNG ÜBER DIE ENTWICKLUNG
DER HORMONLAGE BEI FRAUEN,
DIE WEGEN EINES COLLUM-CARCINOMS
MIT RADIUM-RÖNTGEN BESTRAHLT WURDEN

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Herbert Haedicke
aus Tegernsee

München 1964

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter;	Privat-Dozent Dr. H. -J. SOOST
Mitberichterstatter;	Professor Dr. W. BICKENBACH
Dekan;	Professor Dr. O. HUG

Tag der mündlichen Prüfung: 20.10.1964

INHALTSVERZEICHNIS

Krankengut und Auswertungsmethode	5
Allgemeiner statistischer Überblick	10
Die Veränderung der Vaginalzellproliferation durch die Radium-Röntgen-Bestrahlung während der Geschlechtsreife	14
Vaginalzellproliferation bei Bestrahlung nach Sistieren der Geschlechtsreife	19
Zusammenfassung der Untersuchungsergebnisse der während der Geschlechtsreife bestrahlten Frauen	25
Zusammenfassung der Untersuchungsergebnisse der während des Seniums bestrahlten Frauen	26
Vergleich der Ergebnisse mit der Literatur	27
Die Veränderungen der Vaginalzellproliferation nach Totalexstirpation und anschließender Radium-Röntgen-Bestrahlung	30
Zusammenfassung der Untersuchungs- ergebnisse der wegen Collum-Carcinom operativ behandelten Patientinnen	33
Vergleich unserer Untersuchungsergebnisse mit Ver- öffentlichungen anderer Autoren	33
Hormonelle Verhältnisse nach Recidiv-Bestrahlung	34
Zusammenfassung der bei der gesamten Untersuchung erzielten Ergebnisse	37
Literaturverzeichnis	39

KRANKENGUT UND AUSWERTUNGSMETHODE

Im Gegensatz zu anderen Untersuchungsmethoden, die der Klinik zur Verfügung stehen, ermöglicht die Vaginalcytologie dem Erfahrenen, auf relativ einfache Weise einen Überblick über die hormonelle Lage der Frau zu erlangen.

So versuchten wir mit Hilfe der Vaginalsmearuntersuchung, Einsicht in die endokrine Situation der Frauen zu gewinnen, die in der Zeit von 1938 bis 1960 an der I. Universitätsfrauenklinik München wegen eines Collum - Carcinoms bestrahlt wurden.

Zwar wurde die an der I. Universitätsfrauenklinik München angewandte Strahlentherapie im Laufe dieser Jahre häufig verändert, aber es setzte sich besonders in den letzten Jahren eine bestimmte Methode als die günstigste durch. Dabei wurden den Patientinnen entsprechend dem Ausmaß des Collum-Carcinoms, der anatomischen Verhältnisse und der Strahlenempfindlichkeit des Tumors durchschnittlich folgende Strahlendosen appliziert:

Stadium I: Das Carcinom ist auf das Collum uteri beschränkt.

12 Bestrahlungen an 12 verschiedenen Tagen zu je zwei Feldern à 300 r.

Stadium II:

Das Carcinom infiltriert die oberen zwei Drittel der Vagina und die dem Collum nahen Anteile der Parametrien.

16 Bestrahlungen an 16 Tagen zu je zwei Feldern à 300 r.

Stadium III und IV: Die Dosis der Röntgenstrahlen ist in beiden Stadien die gleiche.

An 20 - 24 Tagen ebensoviele Bestrahlungen à 250 r zu je 2 Feldern.

Stadium III zeigt das Ausbreiten des Neoplasmas bis zur Beckenwand; das untere Drittel der Vagina ist ebenfalls infiltriert.

Stadium IV: Blase und Rectum sind vom Carcinom angegriffen, das sich über das kleine Becken hinaus ausgebreitet hat; außerdem kam es unterdessen zum Auftreten von Fernmetastasen.

Die Röntgenbestrahlung erfolgte im allgemeinen über zwei Bauch- und Glutealfelder mit einem 10 x 15 cm Tubus. Eventuell wurden Seitenfelder (10 x 15 cm) und Vulvafelder (8 x 10 cm) zugefügt. Pro Sitzung wurden nicht mehr als 300 r OD appliziert, um eine Sklerosierung des Gewebes zu vermeiden.

In jedem Fall wurde der Röntgenbestrahlung eine weitere Bestrahlung mit Radium zugefügt. Im allgemeinen wurden bei drei Sitzungen im Abstand von 14 Tagen

jeweils 2000 mgeh appliziert. Die Einlagen verblieben 24 Stunden in utero. Die Gesamtdosis von 6000 mgeh soll nicht überschritten werden, ist aber auch von den anatomischen Verhältnissen, der Strahlenempfindlichkeit des Tumors, usw. abhängig.

Bei jeder Patientin, die an die Klinik zur Bestrahlung überwiesen wurde, wurde eine Probeexzision entnommen, um eine genaue Diagnose stellen zu können. Es handelt sich in den meisten Fällen um histologisch gesicherte Plattenepithelcarcinome, seltener um Adenocarcinome. In wenigen Fällen war keine genaue histologische Diagnose zu stellen.

Bei 820 Frauen, die zu der routinemäßig in der Strahlenabteilung der I. Universitätsfrauenklinik durchgeführten Kontrolluntersuchung kamen, entnahmen wir Vaginalsmears. Dabei bemühten wir uns stets, diese mit Hilfe eines Watteträgers von den für Hormone empfindlicheren Seitenwänden der Vagina zu entnehmen (H. J. Soost 15). Der Smear wurde auf Objektträger aufgebracht und in der typischen Weise fixiert und nach Papanicolaou gefärbt.

Wir haben unser Material so geordnet, daß wir die während der Geschlechtsreife bestrahlten Frauen jenen gegenüberstellten, die während des Seniums bestrahlt wurden. Daneben faßten wir alle Patientinnen zusammen, die einer Totalexstirpation des Uterus mit anschließender Röntgennachbestrahlung unterzogen worden waren.

Tabelle 1

Radium-Röntgenbestrahlung

vor der Menopause	273
nach der Menopause	476

Totalexstirpation

vor der Menopause	14
nach der Menopause	42

Nicht auswertbare Abstriche	15
-----------------------------	----

insgesamt	820
-----------	-----

Außerdem konnten wir von 21 Patientinnen zwei Abstriche gewinnen, die eine zeitliche Differenz von drei Monaten aufweisen. Es handelt sich dabei um Frauen, die im August oder September 1960 an unserer Klinik bestrahlt wurden und im Oktober / November 1960 zur ersten, im Februar / März 1961 zur zweiten Nachuntersuchung kamen. Diese Zweitabstriche wurden in unserer Statistik nicht erfaßt.

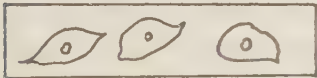
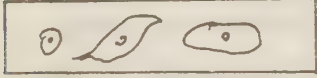
Von den somit 841 Abstrichen konnten 15 nicht verwertet werden, teils aus Mangel an Zellmaterial, teils wegen zu schwerer entzündlicher Veränderungen.

Alle anderen Abstriche haben wir nach zwei verschiedenen Methoden ausgewertet. Dadurch versuchten wir, ein möglichst objektives Bild über die hormonellen Verhältnisse der betreffenden Patientin zu erlangen. Die Auswertung erfolgte:

1. nach der Gradeinteilung von A. Schmitt (13)
2. nach dem Schema von G. L. Wied (19)

Zur besseren Übersicht möchten wir die beiden Auswertungsverfahren nochmals anführen:

1. Die Gradeinteilung nach A. SCHMITT:

	4	nur Superfizialzellen
	4-3	überwiegend Superfizialzellen, vereinzelt Intermediärzellen
	3-4	überwiegend große Intermediärzellen, vereinzelt Superfizialzellen
	3	große Intermediärzellen
	3-2	vorwiegend große Intermediärzellen, vereinzelt kleine Intermediärzellen
	2-3	vorwiegend kleine Intermediärzellen, vereinzelt große Intermediärzellen
	2	kleine Intermediärzellen
	2-1	überwiegend Intermediärzellen, vereinzelt Parabasalzellen
	1-2	überwiegend Parabasalzellen, vereinzelt Intermediärzellen
	1	Parabasalzellen

2. Das Schema nach G. L. WIED:

A	100 % flache Zellen	
B	75 % flache Zellen	25 % gefaltete Zellen
C	50 % flache Zellen	50 % gefaltete Zellen
D	25 % flache Zellen	75 % gefaltete Zellen
E		100 % gefaltete Zellen

a	100 % einzeln liegende Zellen	
b	75 % einzeln liegende Zellen	25 % im Haufen liegende Zellen
c	50 % einzeln liegende Zellen	50 % im Haufen liegende Zellen
d	25 % einzeln liegende Zellen	75 % im Haufen liegende Zellen
e		100 % im Haufen liegende Zellen

Um die statistische Auswertung zu vereinfachen, faßten wir beide Schemata zusammen und entschlossen uns zu folgender Einteilung:

A. Atrophie

Es wurden hier diejenigen Abstrichbilder zusammengefaßt, die ausschließlich Parabasalzellen aufwiesen und somit typische atrophische Abstrichbilder waren.

B. Mangeltyp

Das cytologische Bild, das wir darunter verstehen, ähnelt am ehesten dem von P. STOLL (16) beschriebenen Mangeltyp, also einem Bild, das neben Parabasalzellen überwiegend kleine Intermediärzellen aufweist, aber auch vereinzelt große Intermediär- und sehr selten Superfizialzellen enthalten kann. Wir haben solche Bilder mit vereinzelt Pyknosen bewußt zu diesem Punkt hinzugezogen, weil wir uns einmal der Möglichkeit der Einschleppung ausgereifter Zellen von äußeren Vaginaabschnitten nicht verschließen konnten, zum anderen weil die Vagina bei einer Reihe von Patientinnen im oberen Abschnitt verklebt war und wir somit die Abstriche von äußeren Anteilen entnehmen mußten. Man kann bei dieser Gruppe annehmen, daß eine geringe hormonelle Stimulation des Vaginalepithels besteht, wie das Auftreten von kleinen Intermediärzellen beweist. Es ist jedoch nicht möglich zu sagen, um welches Hormon es sich insbesondere handelt.

C. Mittlere Proliferation - androgener Einfluß bzw. Follikelhormonmangel

In dieser Gruppe fassen wir alle diejenigen Bilder zusammen, die überwiegend große Intermediärzellen aufweisen. Der von G. L. WIED als "androgener Proliferationstyp" beschriebene Abstrichtyp (18), von G. N. Papanicolaou (9) als "crowded menopausal type" oder von J. P. Pundel (10) als "androgenes Mischbild" bezeich-

net, kennzeichnet unser Bild am nächsten.

Wir haben uns bemüht, dieser Gruppe nur solche Bilder zuzuordnen, die ausschließlich große und kleine Intermediärzellen zeigen und deren Kerne hell und bläschenförmig sind. Wir sind uns aber der Schwierigkeit der Abgrenzung gegen ein Bild bewußt, das durch Follikelhormonmangel entsteht und weitgehend die gleichen Merkmale trägt, zumal H. MUTH (8) durch Follikelhormonzufuhr bei Atrophie solche Bilder erzeugen konnte. Wir wollen zusammenfassend diese Gruppe als Vaginalsmears bezeichnen, die unter androgenem Einfluß stehen, bzw. Follikelhormonmangel aufweisen.

D. Typische Mischbilder der Menopause

Dieser Gruppe kommt das von H. LIMBURG (6) als Mischtyp beschriebene Abstrichbild am nächsten. Sie wird dadurch charakterisiert, daß sowohl Parabasalzellen, große und kleine Intermediärzellen und Superfizialzellen im Abstrichbild vorliegen. Im Gegensatz zu "B" haben hier alle Zelltypen prozentual ungefähr den gleichen Anteil am Abstrichbild, während bei "B" die Parabasalzellen und die kleinen Intermediärzellen überwiegen. Dieser Mischtyp ist Ausdruck eines geringen östrogenen Einflusses, weshalb die Superfizialzellen zur Ausbildung kommen können (H. MUTH, 8).

Auch bei der Bewertung dieser Abstrichbilder war es von Bedeutung, von welcher Stelle der Vagina der Smear entnommen wurde. Nach der Untersuchung von H. J. SOOST weisen Frauen oft am äußeren Drittel der Vagina bei atrophischem Epithel höhere Proliferationen auf als an den inneren Anteilen. Der Abstrich kann so einen falschen Eindruck von der hormonellen Lage geben. Mischbilder können aber auch durch Verletzung der oberen Epithelschicht, durch Hormonmangelzustände sowie durch Verschleppung von Zellen bei der Abstrichentnahme entstehen (H. J. SOOST, 15).

E. Follikelhormoneinwirkung

Hier ziehen wir alle Zustandsbilder, die deutlich einen Follikelhormoneinfluß erkennen lassen, zusammen. Bei geringer Haufen- und Faltenbildung, wie es bei den Follikelhormonbildern typisch ist, sind die Zellen groß, flach ausgebreitet und zeigen teilweise pyknotische Kerne.

Bei betontem Auftreten von Superfizialzellen, ausgeprägter Faltung und Haufenbildung macht ein Teil der Abstrichbilder den Eindruck eines kombinierten Follikel- und Corpus luteum-Hormoneinflusses. Die Ausbildung eines Corpus luteum bei der Höhe der applizierten Strahlendosis kann aber als ausgeschlossen betrachtet werden.

Wir deuteten diese Bilder nicht im Sinne einer Corpus luteum Hormonwirkung,

sondern als Follikelhormonmangel geringeren Grades. Die Möglichkeit, daß kurz nach der Bestrahlung noch einmal ein Corpus luteum zur Ausbildung kam und entsprechenden Einfluß auf die Vaginalschleimhaut nahm, scheint uns bei unseren Fällen als weitgehend ausgeschlossen, da die Bestrahlungen bei allen Patientinnen mindestens ein dreiviertel bis ein Jahr zurücklagen.

ALLGEMEINER STATISTISCHER ÜBERBLICK

Nach den vorgenannten Methoden haben wir unsere Auswertung durchgeführt. Zuerst möchten wir an Hand von drei Tabellen einen Überblick über das gesamte Material geben.

Tabelle 2 umfaßt diejenigen Patientinnen, die während der Geschlechtsreife bestrahlt wurden und somit verfrüht das Senium erreichten.

Tabelle 3 umfaßt diejenigen Frauen, die erst nach der natürlichen Menopause bestrahlt wurden.

Tabelle 4a und 4b umfaßt jene Patientinnen, die einer Totalexstirpation des Uterus mit anschließender Röntgennachbestrahlung unterzogen wurden. Hier haben wir weitergehend danach unterteilt, ob die Operation auch eine Ovariectomie umfaßte oder nicht und ob der Eingriff während oder nach der Geschlechtsreife durchgeführt wurde.

Aus den nachstehenden Tabellen 2- 4 geht hervor, daß eine weitläufige Aufgliederung zu einer starken Zersplitterung des Materials führte. Deshalb faßten wir die Bewertungsstufen nochmals in folgende drei Gruppen zusammen:

I. Atrophie

Hier wurden nur Abstrichbilder zugeordnet, die ausschließlich Parabasalzellen zeigten (s. Seite 8, A).

II. Mittlere Proliferation

Hier faßten wir diejenigen Abstrichbilder zusammen, die wir unter B und C (s. Seite 8) charakterisierten. Diese Abstrichbilder wiesen nur eine begrenzte hormonelle Stimulation auf.

III. Hohe Proliferation

Wir faßten hier diejenigen Zellbilder zusammen, bei denen eine relativ deutliche hormonelle Stimulation anzutreffen war. Unter D und E (s. Seite 9 u. 10) versuchten wir, diese Bilder näher zu beschreiben.

Darstellung der Vaginalzellproliferationen der
während der Geschlechtsreife bestrahlten Frauen

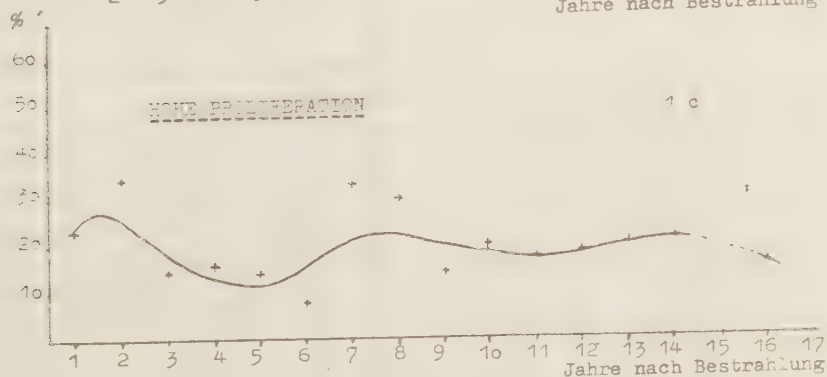
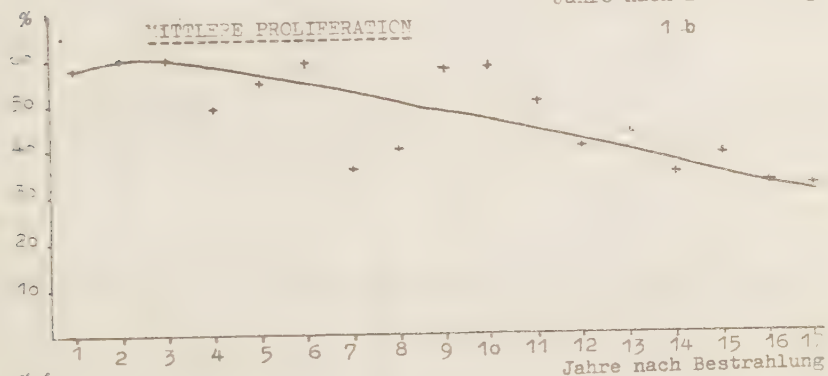
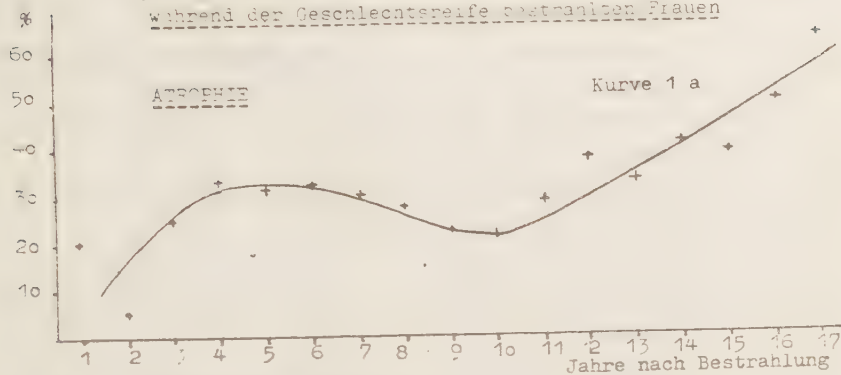


Tabelle 2

Hormonlage der während der Geschlechtsreife bestrahlten Frauen

Bestrahlungsjahr	1960	1959	1958	1957	1956	1955	1954	1953	1952	1951	1950	1949	1948	1947*)
Atrophie	7	7	12	16	12	8	10	7	6	5	6	6	5	27
Mangeltyp	10	22	16	18	14	12	8	9	11	12	10	6	6	16
mittlere Proliferation	11	7	13	6	7	2	4	2	4	2	1	-	-	3
Mischbilder	3	6	6	3	3	1	4	5	1	1	1	1	-	1
Follikel-Hormon-Einfluß	6	11	2	5	3	1	8	3	3	4	3	2	3	7

Tabelle 3

Hormonlage der postmenopausal bestrahlten Frauen

Bestrahlungsjahr	1960	1959	1958	1957	1956	1955	1954	1953	1952	1951	1950	1949	1948	1947*)
Atrophie	9	8	8	10	5	6	3	9	4	3	2	5		
Mangeltyp	14	16	7	14	18	5	3	5	5	3	3	3		
mittlere Proliferation	9	3	8	2	7	3	1	1	1	2	1	3		
Mischbilder	3	6	3	1	3	1	1	-	-	1	1	1		
Follikel-Hormon-Einfluß	7	4	6	3	7	3	2	3	2	1	2	3		

*) 1947 und vorausgehende Jahre

Tabelle 4a

Hormonelle Situation bei Totalexstirpation und anschließender Radium-Röntgen-
bestrahlungDie Ovarien wurden in Situ belassen:

Die Operation erfolgte:	während des Seniums	vor dem Senium
Atrophie	1	2
Mangeltyp	2	5
mittlere Proliferation	-	5
Mischbilder	-	2
Follikel-Hormon-Einfluß	1	2

Tabelle 4 b

Hormonelle Situation bei Totalexstirpation und anschließender Radium-Röntgen-
bestrahlungDie Ovarien wurden exstirpiert

Die Operation erfolgte:	während des Seniums	vor dem Senium
Atrophie	3	6
Mangeltyp	5	11
mittlere Proliferation	1	7
Mischbilder	-	-
Follikel-Hormon-Einfluß	1	2

DIE VERÄNDERUNGEN DER VAGINALZELLPROLIFERATION DURCH DIE RADIUM-RÖNTGEN-BESTRAHLUNG WÄHREND DER GESCHLECHTSREIFE

Der Zweck unserer Untersuchung war festzustellen, ob sich Unterschiede in der hormonellen Situation prae- und postmenopausal erkrankter Patientinnen, die einer Strahlentherapie unterzogen worden sind, nachweisen lassen. Diese Trennung wird während der ganzen Untersuchung beibehalten und auch bei den operativ behandelten Frauen durchgeführt werden.

Ist die therapeutisch bedingte Bestrahlung der bis zu diesem Zeitpunkt regelrecht menstruierenden Frauen jahrgangsmäßig gleichzeitig erfolgt mit dem Eintreten des natürlichen Seniums jener Patientinnen, die erst nach dem Sistieren der Periode an einem Collum-Carcinom erkrankten, so liegt die Vermutung nahe, daß sich zur gleichen Zeit ungefähr die gleichen Hormonverhältnisse ausbilden. Die Hormonproduktion der Ovarien kam, wenn auch aus verschiedenen Gründen, zum Versiegen. Vergleicht man die Werte und Kurven (Tab. 2 und Kurve 1) beider Gruppen, so erkennt man, daß bei den während der Geschlechtsreife bestrahlten Patientinnen mit Zunahme der zurückliegenden Bestrahlungsjahre die Atrophie erheblich ansteigt, die ausgesprochene Hormonstimulation des Vaginalepithels abnimmt. Ebenso zeigt die mittlere Proliferation abnehmende Tendenz. Daraus kann der Schluß gezogen werden, daß sich die Atrophie der Vaginalhaut erst im Laufe vieler Jahre endgültig ausbildet.

Die Darstellung der hormonellen Verhältnisse jener Frauen, die vor der Bestrahlung schon im Senium weilten, muß anders erfolgen. Es muß auf die Jahre des vorausgehenden Seniums Rücksicht genommen werden, da diese zu einer physiologischen Atrophie der Vaginalhaut führten. Die Zeit zwischen Menopause und Bestrahlung ist unter Umständen sehr lang. So konnten wir Patientinnen untersuchen, die erst 30 Jahre nach der Menopause an einem Collum-Carcinom erkrankten. Deshalb haben wir folgende Aufgliederung durchgeführt:

Als Stichtag diente uns stets der Zeitpunkt der Abstrichentnahme, die zwischen September 1960 und März 1961 erfolgte. Davon ausgehend haben wir alle Frauen zusammengefaßt, deren Bestrahlung jeweils 1, 2, 3, Jahre zurücklag. Um auch die Jahre des natürlichen Seniums zu berücksichtigen, haben wir weiter so aufgegliedert, daß wir feststellten, wie lange jede Patientin vor der Bestrahlung schon im Senium war. Als Grenztermine nahmen wir bis zu 3, bis 6, bis 9, 10 und mehr Jahren.

So haben wir z. B. alle Patientinnen zusammengefaßt, die ein Jahr vor der Abstrichentnahme bestrahlt worden sind und dabei schon bis zu 3, bis zu 6 Jahren, usw. keine Regelblutung mehr hatten (Tab. 5). Trotz der starken Aufgliederung

kann man aus der Tabelle entnehmen, daß die mittlere Proliferation des Vaginal-
epithels bei der Mehrzahl der Frauen anzutreffen ist.

Um das Bild deutlicher zu gestalten, haben wir obige Tabellen nochmals zusam-
mengefaßt. Es wurden nun alle Frauen, die in den Jahren 1956 - 1961 bestrahlt
wurden und vorher schon bis zu 5, bis zu 10, 11 und mehr Jahren keine Periode
mehr hatten, zusammengefaßt (Tab. 6); ebenso alle Patientinnen, die vor 1956
bestrahlt worden sind. Hinsichtlich des Seniums wurde unterschieden, ob dasselbe

Hormonlage der nach der Menopause bestrahlten
Frauen in Abhängigkeit von dem Bestrahlungsjahr.

Tabelle 5

Bestrahlung erfolgte vor: 1 Jahr

Dauer der Menopause vor der Bestrahlung	3	6	9	10-nJ.
Atrophie	2	2	1	8
mittlere Proliferation	6	5	2	16
hohe Proliferation	4	2	3	8

Bestrahlung erfolgte vor: 2 Jahren

Atrophie	6	2	1	6
mittlere Proliferation	5	3	3	15
hohe Proliferation	3	2	1	8

Bestrahlung erfolgte vor: 3 Jahren

Atrophie	4	1	3	3
mittlere Proliferation	2	5	3	4
hohe Proliferation	1	-	-	4

Bestrahlung erfolgte vor: 4 Jahren

Atrophie	1	-	1	4
mittlere Proliferation	1	5	5	6
hohe Proliferation	4	-	-	4

Bestrahlung erfolgte vor: 5 Jahren

Atrophie	3	1	1	4
mittlere Proliferation	1	4	1	6
hohe Proliferation	1	-	-	1

Bestrahlung erfolgte vor: 6/7 Jahren

Atrophie	5	1	3	1
mittlere Proliferation	4	-	4	7
hohe Proliferation	4	1	1	4

Bestrahlung erfolgte vor: 8-10 Jahren

Atrophie	7	2	-	4
mittlere Proliferation	6	7	-	5
hohe Proliferation	5	1	-	1

Zusammenfassung der Tabelle 5

Tabelle 6

Bestrahlung erfolgte in den letzten 5 Jahren

Dauer der voraus-			
gehenden Menopause:	- 5	- 10	11 u. m. J. ⁺⁾
Atrophie	19	6	23
mittlere Proliferation	31	28	48
hohe Proliferation	13	7	22

Tabelle 7

Bestrahlung erfolgte vor mehr als 5 Jahren

Dauer der voraus-		
gehenden Menopause:	-5	6 u. m. J. ⁺⁾
Atrophie	12	10
mittlere Proliferation	18	17
hohe Proliferation	13	6

⁺⁾ u. m. J. = und mehr Jahre

vor der Bestrahlung bis zu 5 Jahren oder länger andauerte (Tab. 7). Auch hier ist das starke Überwiegen der mittleren Proliferation gut erkenntlich. Es muß also trotz Bestrahlung und langem natürlichen Senium noch zu einer geringen Hormonproduktion und Beeinflussung der Vaginalhaut kommen.

Als nächstes haben wir uns bemüht herauszufinden, wie sich die hormonellen Verhältnisse in den ersten Jahren nach der Bestrahlung darstellen.

Um diese Frage zu beantworten, unterteilten wir unser Material so, daß wir alle Frauen, deren Bestrahlung jeweils ein, zwei und drei Jahre zurückliegt, zusammenfaßten und das Verhältnis von Atrophie, mittlerer Proliferation und hoher Proliferation berechneten.

Tabelle 8

Hormonlage bei relativ kurzfristig zurückliegendem Bestrahlungstermin:

Die Bestrahlung erfolgte vor der Menopause:

Bestrahlung vor:	1	2	3 Jahren
Atrophie	13	15	11
mittlere Proliferation	31	26	16
hohe Proliferation	17	14	7

Die Bestrahlung erfolgte nach der Menopause:

Bestrahlung vor:	1	2	3 Jahren
Atrophie	7	7	12
mittlere Proliferation	21	29	29
hohe Proliferation	9	17	8

Man sieht aus den Zahlenreihen, daß es sowohl bei den vor als auch bei den nach der Menopause bestrahlten Frauen im ersten und zweiten Jahr nach der Menolyse zu einer Betonung der hohen Proliferationen kommt, ein Jahr später, also im dritten Jahr, sich eine Angleichung bzw. ein Überwiegen der Atrophie über die Werte der ausgeprägten Hormonstimulation des Vaginalepithels ergibt. Die allgemeine Tendenz verläuft wieder zur mittleren Proliferation, die wir als Mangeltyp bzw. androgenen Einfluß auf das Vaginalepithel charakterisierten.

Um zu sehen, ob auch Frauen mit langjährigem Senium vor der Bestrahlung mehr zur Ausbildung eines atrophischen oder proliferativen Vaginalepithels neigen, haben wir alle Patientinnen herausgesucht, die schon über 15 Jahre im Senium waren, bevor sie in unsere Klinik eingewiesen wurden.

Tabelle 9

Hormonlage nach Bestrahlung in den letzten zwei Jahren und langjährigem voraus-
gegangenen Senium:

Vorausgegangenes Senium:	15 - 20	über 20 Jahre
Atrophie	2	1
mittlere Proliferation	7	5
hohe Proliferation	4	1

Tabelle 10

Hormonlage nach Bestrahlung vor drei bis sieben Jahren und langjährigem voraus-
gegangenen Senium:

Vorausgegangenes Senium:	15 - 20	über 20 Jahre
Atrophie	5	1
mittlere Proliferation	11	10
hohe Proliferation	6	1

Diese Aufgliederung zeigt deutlich, daß es trotz Bestrahlung und langem, natürlichem Senium vor der Menolyse bei der Mehrzahl der Patientinnen zu einer - wenn auch geringen - Stimulation des Vaginalepithels kommt. Die gleiche Feststellung machten wir auch bei den Frauen, deren Bestrahlung 8 - 10 Jahre zurückliegt und die über 12 Jahre vor der Menolyse im Senium waren.

Tabelle 11

Hormonelle Situation nach 8 - 10 Jahre zurückliegender Bestrahlung und der
Menolyse lang vorausgegangenen Senium

Vorausgegangenes Senium:	12 und mehr Jahre
Atrophie	6
mittlere Proliferation	9
hohe Proliferation	5

Vergleichen wir die in der vorausgehenden Tabelle 11 aufgeführten Patientinnen mit denjenigen, deren Bestrahlung höchstens zwei Jahre zurückliegt und die bis zu zwei Jahren vor der Menolyse im Senium waren, so zeigt sich kein großer Unterschied.

Tabelle 12

Hormonlage bei 2 Jahre zurückliegender Bestrahlung und nur zweijähriger Menopause vor der Menolyse

Vorausgegangenes Senium:	bis zu 2 Jahren
Atrophie	6
mittlere Proliferation	11
hohe Proliferation	7

Zusammenfassend darf man wohl sagen, daß die Frauen, die vor der Bestrahlung schon lange im Senium waren, eine gleiche hormonelle Beeinflussung des Vaginal-epithels aufweisen wie diejenigen, deren monatliche Blutungen erst ein oder zwei Jahre sistierten.

VAGINALZELLPROLIFERATIONEN BEI BESTRAHLUNG
NACH SISTIEREN DER GESCHLECHTSREIFE

Diese während des Seniums bestrahlten Frauen sollen nun mit den während der Geschlechtsreife bestrahlten Patientinnen verglichen werden.

Der Termin der Radium-Röntgen-Menolyse liegt ebenfalls bis zu zwei, drei bis sieben und acht bis zehn Jahren zurück.

Tabelle 13

Die Hormonlage bei Bestrahlung während der Geschlechtsreife:

Bestrahlung vor:	1 - 2 J.		3 - 7 J.		8 - 10 J.	
Atrophie	26	21 %	53	31 %	17	24 %
mittlere Proli- feration	69	53 %	82	48 %	40	58 %
hohe Prolifera- tion	34	26 %	35	21 %	12	18 %

Vergleicht man diese Werte mit den entsprechenden der während des Seniums bestrahlten Frauen, so ergibt sich folgendes Bild:

Tabelle 14a

Vergleich der Hormonverhältnisse prae- und postmenopausal erfolgter Menolyse:

Bestrahlung erfolgte während der:

Geschlechtsreife:	letzten 2 Jahre		vor 3 - 7 Jahren	
	vor	danach	vor	danach
Atrophie	21 %	15 %	31 %	18 %
mittlere Prolifera-				
tion	53 %	60 %	48 %	61 %
hohe Proliferation	26 %	25 %	21 %	21 %

Tabelle 14 b

Die Bestrahlung erfolgte vor 8 - 10 Jahren:

Geschlechtsreife:	vor	danach
Atrophie	24 %	30 %
mittlere Prolifera-		
tion	58 %	45 %
hohe Prolifera-		
tion	18 %	29 %

Der Vergleich der Prozentzahlen berechtigt zu der Folgerung, daß es schon zwei Jahre nach der Menolyse zu einer Angleichung der Proliferation des Vaginalepithels der vor und nach dem natürlichen Sistieren der monatlichen Blutungen bestrahlten Frauen kommt (Tab. 13). Auch ein langjähriges Senium vor der Bestrahlung führt zu keiner wesentlichen Änderung der Verhältnisse.

Als nächstes stellten wir uns die Frage, ob das Alter der Patientinnen, in dem die Bestrahlung erfolgte, Einfluß auf die später anzutreffende endokrine Situation hat.

Dazu gliederten wir unser Material so auf, daß wir beide Patientinnengruppen in Altersklassen zusammenfaßten und die Epithelproliferationen miteinander verglichen (Tab. 15, 16). Bei dieser Erfassung war nur von Bedeutung, daß die betreffende Frau bei der Bestrahlung ein bestimmtes Alter hatte; vor wieviel Jahren die Menolyse als solche erfolgte, ist bei dieser Untersuchung vorläufig außer acht gelassen worden. Darauf soll in einer folgenden Tabelle eingegangen werden.

Für die während des natürlichen Seniums bestrahlten Frauen ergab sich folgende Altersverteilung:

Tabelle 15

Zusammenhang zwischen Alter der Patientin und Bestrahlungstermin - die Menolyse erfolgte während der Geschlechtsreife

Alter bei Bestrahlung	bis zu 29	30 - 34	35 - 39	40 - 44 J.
Atrophie	7	15	24	27
mittlere Proliferation	8	13	37	38
hohe Proliferation	7	15	37	42
	45 - 49	50 - 54	55 - J.	
Atrophie	38	15	6	
mittlere Proliferation	41	22	10	
hohe Proliferation	42	14	3	

Tabelle 16

Zusammenhang zwischen Alter der Patientin und Bestrahlungstermin - die Menolyse erfolgte während des Seniums

Alter bei Bestrahlung	bis zu 49	50 - 54	55 - 59 J.
Atrophie	11	13	20
mittlere Prolifera- tion	11	20	30
hohe Proliferation	14	23	25
	60 - 64	65 - 69 J.	
Atrophie	17	9	
mittlere Proliferation	21	18	
hohe Proliferation	28	13	

Wie schon oben erwähnt, sind aus diesen Tabellen nur mit Vorbehalt Schlüsse zu ziehen, da der Zeitraum zwischen der Bestrahlung und der Abstrichentnahme nicht berücksichtigt wurde (Tab. 15, 16), ebensowenig wie die Jahre des vorausgegangenen Seniums (Tab. 16).

Aber es ist dennoch deutlich, daß es bei Bestrahlung in einem dem Klimakterium nahen Alter zu einer Verschiebung der Hormonlage zu Gunsten der mittleren Proliferation und zu einer steilen Abnahme der hohen Proliferation kommt (Tab. 15).

Um sowohl den Bestrahlungstermin als auch die Jahre zwischen der Menolyse und Verlust der Geschlechtsreife zu berücksichtigen, teilten wir unser Material so auf, daß wir jeweils alle Frauen zusammenfaßten, die vor 2, 4 Jahren, usw. bestrahlt wurden und zu diesem Zeitpunkt ein Alter von -34, -39, -44 Jahren er-

reicht hatten.

Somit erhielten wir Übersicht über jeweils 6 Altersklassen (z. B. 44-49 Jahre), deren Bestrahlung 2, 4, 6 Jahre usw. zurücklag. Setzen wir voraus, daß die hormonelle Situation bei Frauen gleicher Altersstufe ungefähr gleich ist, so erhalten wir Einsicht in die Entwicklung der Hormonverhältnisse nach der Strahlentherapie (Tab. 17).

Bei allen Altersstufen fand sich vier Jahre nach der Bestrahlung eine Betonung der atrophischen Abstrichbilder bzw. stellte sich ein Gleichgewicht zwischen Atrophie und hoher Proliferation ein. Erst nach 10 und mehr Jahren wird das Übergewicht der Atrophie manifest. Daß die mittlere Proliferation graduell am stärksten ausgeprägt ist, überrascht nach den bisher erhobenen Befunden nicht.

Tabelle 17

Unterteilung der während der Geschlechtsreife bestrahlten Frauen in fünf Altersklassen und Vergleich der hormonellen Situation

Alter der Patientinnen - 34 Jahre

bei Bestrahlung:

Bestrahlung vor:	-2	-4	-6	-8	-10	11-n J.
Atrophie	1	5	3	3	4	7
mittlere Proliferation	7	6	2	1	5	10
hohe Proliferation	5	3	2	3	-	2

Alter der Patientinnen 35 - 39 Jahre

bei Bestrahlung:

Atrophie	5	3	3	1	4	10
mittlere Proliferation	13	10	9	6	6	9
hohe Proliferation	7	2	2	2	2	5

Alter der Patientinnen

bei Bestrahlung 40 - 44 Jahre

Atrophie	5	6	2	4	2	10
mittlere Proliferation	18	7	9	8	8	9
hohe Proliferation	7	3	1	2	2	4

Alter der Patientinnen

bei Bestrahlung: 45 - 49 Jahre

Atrophie	4	10	6	7	3	8
mittlere Prolifera- tion	13	17	7	6	6	7
hohe Proliferation	11	4	2	5	2	2

Alter der Patientinnen bei Bestrahlung: 50 - 55, 56 Jahre

Atrophie	6	7	1	2	1	4
mittlere Proliferation	12	13	2	5	4	2
hohe Proliferation	2	2	1	5	-	1

Nimmt man keine Rücksicht auf die Jahre zwischen Bestrahlung und Abstrichentnahme, sondern vergleicht man die Ausbildung der einzelnen Proliferationsgrade der 5 Altersklassen nur prozentual, so ergibt sich folgendes:

Tabelle 18

Verhältnis zwischen Hormonlage und Alter der Patientinnen bei Bestrahlung - ohne Berücksichtigung des Zeitraums zwischen Abstrichentnahme und Bestrahlung

Alter bei Bestrahlung:

	- 34	- 39	- 44	- 49	- 54 J.
Atrophie	23	26	29	38	21
mittlere Proliferation	31	53	59	56	38
hohe Proliferation	15	20	20	26	11

Tabelle 19

Unterteilung der nach natürlicher Menopause bestrahlten Frauen und Vergleich der hormonellen Situation

Alter bei Bestrahlung: - 54 Jahre

Bestrahlung erfolgte vor:	- 2	- 4	- 6	- 8	- 10	11-n J. +)
Atrophie	3	5	3	7	2	5
mittlere Proliferation	11	12	4	6	5	3
hohe Proliferation	10	13	3	3	4	1

Alter bei Bestrahlung: 55 - 59 Jahre

Atrophie	7	7	2	1	2	1
mittlere Proliferation	13	10	11	5	3	3
hohe Proliferation	3	3	1	-	2	-

+) - n J. = bis zu n Jahren

Tabelle 19 (Forts.)

Alter bei Bestrahlung 60 - n Jahre

Bestrahlung erfolgte vor:	- 2	- 4	- 6	- 8	- 10	11-n J.
Atrophie	9	8	3	3	2	1
mittlere Proliferation	23	17	7	2	3	1
hohe Proliferation	14	6	3	1	-	3

Man sieht, daß bei Frauen, die in einem jugendlichen Alter bestrahlt wurden (z. B. - 34 Jahre), sich die atrophischen Bilder und die hohen Proliferationen in einem fast gleichen Verhältnis ausbilden wie bei den Frauen, die in einem höheren Lebensalter bestrahlt worden sind. Es kommt zu keinen großen Verschiebungen in der Ausbildung des Vaginalepithels zwischen den einzelnen Altersklassen.

Wir haben jene Patientinnen, die nach dem Sistieren der Periode zur Bestrahlung an unsere Klinik überwiesen wurden, der gleichen Einteilung in Altersklassen unterzogen (Tab. 19, vergl. auch Tab. 17). Es bilden sich hier drei Altersgruppen aus, bei denen die Bestrahlung bis zu dem 54., 59., 64. und späteren Lebensjahr erfolgte. Auch hier fällt wieder die Betonung der hohen Proliferationen in den ersten zwei Jahren nach der Bestrahlung auf, abgesehen von den Patientinnen, deren Alter bei der Bestrahlung zwischen 55 - 59 Jahren lag.

Auffällig ist, daß diejenigen Patientinnen, die bis zum 54. Lebensjahr schon keine Periode mehr hatten, kurz nach der Bestrahlung einen hohen Prozentsatz ausgeprägter Proliferationen aufweisen (Tab. 19). Die bis zum 54. Lebensjahr noch menstruierenden Patientinnen zeigen kurz nach der Bestrahlung besonders niedrige Werte der hohen Proliferation (Tab. 16).

Tabelle 20

Hormonlage der Patientinnen, die zwischen dem 54. und 59. Lebensjahr bestrahlt wurden - Bestrahlung erfolgte entweder vor oder nach der Menopause

Bestrahlung	vor der Menopause		nach der Menopause	
Untersuchung nach	- 2	- 4 J. ⁺⁾	- 2	- 4 J. ⁺⁾
Atrophie	6	7	3	5
mittlere Proliferation	12	13	11	12
hohe Proliferation	2	2	10	13

Nach vier Jahren stellt sich eine Annäherung der Werte für die Atrophie und die mittlere Proliferation ein.

Analog zur Tabelle 18 der während der Geschlechtsreife bestrahlten Frauen haben wir auch hier die drei Altersklassen zusammengefaßt, ohne auf den Zeitraum zwi-

⁺⁾ Jahre

schen Bestrahlung und Abstrichentnahme Rücksicht zu nehmen (Tab. 21).

Tabelle 21

Verhältnis zwischen der Hormonlage und dem Alter der Patientinnen bei der Bestrahlung ohne Berücksichtigung des Zeitraumes zwischen der Abstrichentnahme und Beginn der Menopause

Alter bei der Bestrahlung:	- 54	- 59	- 64 J.
Atrophie	25	20	26
mittlere Proliferation	41	45	53
hohe Proliferation	34	9	27

Abgesehen von den geringen Differenzen in den Werten der hohen Proliferation bei den Frauen, die zwischen dem 55. bis 59. Lebensjahr bestrahlt wurden, ergeben sich keine bedeutenden Differenzen zwischen den drei Altersstufen.

ZUSAMMENFASSUNG DER UNTERSUCHUNGSERGEBNISSE DER WÄHREND DER GESCHLECHTSREIFE BESTRAHLTEN FRAUEN

Zur Entwicklung einer volligen Atrophie des Vaginalepithels kommt es erst im Laufe vieler Jahre.

Zwei Jahre nach der Bestrahlung herrschen noch die hohen Proliferationen vor, nach vier Jahren stellt sich ein Gleichgewicht zwischen hoher Proliferation und Atrophie ein. Erst nach ca. 10 Jahren überwiegt die Ausbildung des atrophischen Vaginalepithels.

Bei dem Großteil der Patientinnen kommt es zur Ausbildung einer mittleren Proliferation des Vaginalepithels, d. h. dieses wird nur geringgradig hormonell stimuliert.

Als Überblick soll folgende Tabelle dienen:

Tabelle 22

Verhältnis der Hormonlage bei kurz- und langfristig zurückliegender Menolyse während der Geschlechtsreife

Bestrahlung erfolgte vor:	- 2	8 - 10	16 - 18 J.
Atrophie	21 %	24 %	50 %
mittlere Proliferation	53 %	58 %	37 %
hohe Proliferation	26 %	18 %	12 %

Bei den dem Klimakterium nahen Patientinnen überwiegt schon nach zwei Jahren

die Atrophie deutlich die höheren Proliferationen.

Nach Tabelle 18 ist es offenbar ohne Belang, in welchem Alter die Strahlentherapie durchgeführt wird. Es kommt in allen Altersklassen im Laufe der Jahre zu einem gleichen Verhältnis der verschiedenen Proliferationen zueinander.

ZUSAMMENFASSUNG DER UNTERSUCHUNGSERGEBNISSE DER WÄHREND DES SENIUMS BESTRAHLTEN FRAUEN

Wie bei den während der Geschlechtsreife bestrahlten Frauen ist die Entwicklung der Atrophie des Vaginalepithels ein über Jahre sich erstreckender Prozeß. Zwei Jahre nach der Bestrahlung herrschen noch die hohen Proliferationen vor (Tab. 19).

Nach vier Jahren stellt sich ein Gleichgewicht zwischen diesen und der Atrophie ein (Tab. 19).

Die Anzahl der Jahre des der Bestrahlung vorausgehenden Seniums ist für die Ausbildung der verschiedenen Proliferationsgrade scheinbar ohne große Bedeutung, wie folgende Tabelle zeigt:

Tabelle 23

Verhältnis der Hormonlage bei kurz- und langfristigem Senium vor der Bestrahlung
Bestrahlung erfolgte vor 2 Jahren

Vorausgehendes Senium:	- 3 Jahre	15 u. m. Jahre	-
Atrophie	6	3	
mittlere Proliferation	11	12	
hohe Proliferation	7	5	

So erkennt man, daß die Ausbildung der mittleren Proliferation bei kurz- und langjährig zurückliegender Bestrahlung ungefähr die gleichen Werte erbringt (Tab. 23).

Bei den kurz nach dem Sistieren der Periode bestrahlten Frauen (Alter zwischen 50 - 55 Jahren) kommt es in den ersten vier Jahren nach der Menolyse zu einer Betonung der ausgeprägten Proliferationen (Tab. 19).

Abgesehen von den in obigem Absatz erwähnten kurz nach dem Sistieren der monatlichen Periode bestrahlten Frauen ist es offenbar ohne besonderen Belang, in welchem Alter nach der Menopause die Bestrahlung durchgeführt wird. Es kommt zu einem gleichen Verhältnis der verschiedenen Proliferationen zueinander (Tab. 13).

VERGLEICH DER ERGEBNISSE MIT DER LITERATUR

Wie die Durchsicht der Literatur zeigt, wird immer wieder betont, daß nach Sistieren der monatlichen Blutungen und nach Radium-Röntgen-Bestrahlung nicht unbedingt ein atrophisches Abstrichbild bei der cytologischen Untersuchung anzutreffen ist. So gibt G. L. WIED (18) an, daß rein atrophische Bilder in nur 35 % zu finden seien, während in den meisten Fällen eine geringere Proliferation des Vaginalepithels anzutreffen ist. Dies können wir nur bestätigen, da wir an der Kurve 1 zeigen konnten, daß erst Jahre nach der Bestrahlung die atrophischen Abstrichbilder endgültig überwiegen.

H. MUTH (8) berichtet von 105 Frauen, die wegen eines Collum-Carcinoms bestrahlt wurden - mindestens 2 Jahre nach Verlust der Geschlechtsreife -, von denen 50 Patientinnen atrophische Abstrichbilder aufwiesen. Leider gibt H. MUTH nicht an, wieviele Jahre zwischen Abstrichentnahme und Bestrahlung lagen. Wir können einen solch hohen Prozentsatz erst bei langjährigem Zurückliegen der Bestrahlung bestätigen. Von diesen 105 Frauen wiesen 38 % mittlere Proliferationen auf, was auch unseren Werten entspricht.

Der Anteil, den die drei Abstrichtypen "Mangeltyp", "androgener Einfluß" und "Mischbild" an dem Gesamtbegriff "mittlere Proliferation" haben, ist in den einzelnen Schemata nicht festzustellen. Die Aufgliederung würde zu stark und dadurch das Bild zu verwaschen werden. Wir können nur an Hand der Tabelle 1 die prozentuale Beteiligung am Gesamtmaterial feststellen. Da bei den während der Geschlechtsreife bestrahlten Frauen der verwirrende Termin der natürlichen Menopause entfällt, erweisen sich diese als besonders geeignet. Unter diesen Bedingungen finden wir für den "androgenen Einfluß" einen Anteil von 13,6 % am Gesamtmaterial.

J. P. PUNDEL (10) fand bei 500 bestrahlten Frauen, die keiner Hormontherapie ausgesetzt worden waren, eine androgene Vaginalzellreaktion in 7 %.

W. LANGREDER und G. ZIMMERER (4) fanden 10 % androgene Abstrichbilder in ihrem Material.

Der von uns gefundene Wert von 13,6 % wurde mit diesen übereinstimmen, besonders wenn man die starke Subjektivität der Auswertung und die Tatsache bedenkt, daß in diesen 13,6 % auch eine Reihe Follikelhormonmangelbilder enthalten sind.

Der von H. MUTH (8) für den Mischtyp gefundene Wert von 9,6 % wird unserem Wert von 7,1 % gegenübergestellt. In beiden Fällen handelt es sich um Patientinnen, die frühestens zwei Jahre nach der Menopause der Bestrahlung unterzogen worden waren.

Eine hohe Proliferation oder einen "Verdacht auf östrogenen Einfluß" findet H. MUTH

(8) bei 8,4 % von 96 wegen Collum-Carcinoms bestrahlten Frauen. Unter den gleichen Verhältnissen - zwei Jahre Menopause vor der Bestrahlung - finden wir in 7 % unserer Abstrichbilder hohe Proliferationen.

Die von O. RUFF und H.J. SPECHTER (12) veröffentlichte Beobachtung, daß ein bis zwei Monate nach der Bestrahlung eine völlige Atrophie eintritt, die sich nach einigen Jahren in ein östrogenes Abstrichbild umgewandelt hat, können wir nur insoweit bestätigen, als bei unseren 19 Patientinnen, von denen zwei Abstrichpräparate vorliegen, die eine zeitliche Differenz von circa 6 Monaten aufweisen, das zweite Präparat meist eine höhere Proliferation aufweist. Wir fanden folgende Verhältnisse:

Tabelle 24

Hormonelle Verhältnisse kurz nach der Bestrahlung (zeitliche Differenz der Abstrichentnahme circa 6 Monate)

Bestrahlung erfolgte:	vor der Menopause	nach der Menopause
zunehmende Proliferation	8	5
gleichbleibende Proliferation	3	3
abnehmende Proliferation	-	-

Zwischen beiden Abstrichtermeninen lagen stets 3 - 4 Monate. Die Menolyse selber erfolgte stets ein Jahr vorher.

J. BERGER und M. KELLER (2) veröffentlichten, daß einige Jahre nach der Bestrahlung noch 5 % der Patientinnen eine - wenn auch geringe - östrogene Einwirkung auf das Vaginalepithel aufweisen. Einen geringen Prozentsatz hoher Proliferationen haben auch wir Jahre nach der Bestrahlung feststellen können.

Aus dem Vergleich mit Berichten anderer Autoren ergibt sich, daß keine besonderen Unterschiede zwischen deren Beobachtungen und unseren bestehen. Dies gilt vorläufig nur für den Vergleich zwischen Frauen, die wegen eines Collumcarcinomes bestrahlt wurden.

Vergleichen wir unsere Ergebnisse mit Berichten über Patientinnen, die keiner Bestrahlung unterzogen wurden und auf natürliche Weise in das Senium gelangten, so ergibt sich folgendes:

Auch hier wird von allen Autoren übereinstimmend berichtet, daß die atrophischen Abstrichbilder nicht sofort nach dem Verlust der Geschlechtsreife auftreten, sondern zwischen dem Sistieren der Periode und dem Auftreten solcher Bilder oft Jahre vergehen, wenn überhaupt atrophische Abstrichbilder zur Ausbildung kommen. P. STOLL und O. LEDERMAIER (17) geben für Frauen, die vor der Abstrichentnahme 2 - 10 Jahre in Senium waren, die Ausbildung der Atrophie in 22 % an, was unserem Wert entspricht. Die Ansicht von H. ZINSER (20), daß eine Röntgenbestrahlung

in der Regel bald zur Atrophie führt, können wir nicht bestätigen.

I. BOURG und J. P. PUNDEL (3) berichten, daß kurz nach der Menopause 40 % aller Frauen östrogene Abstrichbilder aufweisen. Nach 20 Jahren findet man diese nur mehr vereinzelt, nach 30 Jahren ist selbst der Mischtyp nicht mehr anzutreffen. Dies können wir an Hand der Tabelle 1 und folgender Beobachtung bestätigen: Unter fünf Patientinnen, deren Periode erst 1/2 Jahr vor der Bestrahlung nicht mehr auftrat und deren Menolyse vor einem Jahr stattfand, fanden wir bei drei dieser Frauen ausgeprägt hohe Proliferationen.

Was die mittlere Proliferation anbelangt, die bei uns Bilder des "Mangeltyps", des "androgenen Einflusses" und des "Follikelhormonmangels" umfaßt, so wird diese von P. STOLL und O. LEDERMAIER (17) bei Frauen, die vor der Abstrichentnahme weniger als 10 bzw. mehr als 11 Jahre im natürlichen Senium waren, bei 45 % bzw. 42 % der Patientinnen gefunden. Diese Werte können von uns nur bestätigt werden, denn wir fanden unter den gleichen Bedingungen 50 bzw. 52 % Mischbilder bei Frauen, deren Menolyse entsprechend lange zurückliegt.

H. MUTH (8) berichtet von 156 Patientinnen, die bei zweijähriger Menopause vor der Untersuchung zu 65 % den von uns als mittlere Proliferation bezeichneten Abstrichtyp aufweisen. Dieser Wert erscheint uns als zu hoch.

Bei normalem Senium (bis zu 10 Jahren) finden P. STOLL und O. LEDERMAIER (17) bei 21 % der Patientinnen östrogene Bilder. Bei über zehnhähriger Menopause berichteten sie, diese hohen Proliferationen in 14 % gesehen zu haben. Setzen wir den Termin der Bestrahlung dem Einsetzen des natürlichen Seniums der Patientinnen obiger Autoren gleich, so finden wir, daß sich bei bis zu zehn Jahren zurückliegender Bestrahlung bei unseren Patientinnen in 12,8 %, bei über zehn Jahren zurückliegender Bestrahlung in 9,6 % hohe Proliferationen nachweisen lassen.

Ebenso wie der Vergleich der Veröffentlichungen über röntgenbestrahlte Frauen mit unseren Beobachtungen keine wesentlichen Unterschiede zeigt, können auch bei einem Vergleich mit Patientinnen, die nicht bestrahlt worden sind und in einem natürlichen Senium weilten, keine bedeutenden Differenzen beobachtet werden.

DIE VERÄNDERUNGEN DER VAGINALZELLPROLIFERATION NACH TOTALEXSTIRPATION UND ANSCHLIESSENDER RADIUM-RÖNTGEN-BESTRAHLUNG

Als weitere Gruppe führten wir diejenigen Frauen an, die sich einer Totalexstirpation mit anschließender Röntgenbestrahlung unterzogen haben.

So konnten wir 54 Patientinnen untersuchen, die entweder früher bei uns oder in den letzten Jahren auswärts operiert worden sind. Die Nachbestrahlung erfolgte stets an der I. Universitätsfrauenklinik München.

Die auf Seite 12 angeführten Tabellen 4a und 4b vermitteln einen Überblick über das Material, wieder getrennt nach natürlicher Menopause vor der Operation oder Kastration während der Geschlechtsreife. Außerdem teilten wir danach auf, ob bei der Operation die Ovarien in Situ belassen oder entfernt worden sind.

Bei vergleichender Betrachtung der Aufstellung ergibt sich, daß die während der Geschlechtsreife operierten und bestrahlten Frauen - unabhängig davon, ob die Ovarien entfernt oder belassen worden sind - eine stärkere Ausbildung der mittleren und hohen Proliferationen aufweisen.

Tabelle 25

Hormonelle Verhältnisse bei Totalexstirpation wegen Collum-Carcinoms vor und nach der Menopause

Eingriff erfolgte:	vor der Menopause	nach der Menopause
Atrophie	8	5
mittlere Proliferation	27	8
hohe Proliferation	7	1

Weiter versuchten wir zu erkennen, ob die Entfernung der Adnexe eine Auswirkung auf die Vaginalzellproliferation hat. Dazu stellten wir alle Patientinnen, bei denen eine Ovarektomie ausgeführt worden ist, denjenigen gegenüber, bei denen diese unterlassen wurde.

Tabelle 26

Hormonelle Verhältnisse nach Totalexstirpation mit oder ohne anschließender Ovarektomie

	Ovarien wurden entfernt	Ovarien wurden belassen
Atrophie	9	3
mittlere Proliferation	24	12
hohe Proliferation	8	5

Es kommt zu einer geringen Betonung der ausgeprägten Zellbilder bei denjenigen Patientinnen, bei denen die Ovarien belassen wurden.

Ob die Ovarien auch im Senium einen anregenden Einfluß auf das Vaginalepithel ausüben, versuchten wir mit Hilfe folgender Tabellen festzustellen:

Tabelle 27

Hormonlage nach Totalexstirpation vor der Menopause mit oder ohne anschließender Ovariectomie

	Ovarien wurden belassen	Ovarien wurden entfernt
Atrophie	2	6
mittlere Proliferation	10	18
hohe Proliferation	4	2

Tabelle 28

Hormonlage nach Totalexstirpation nach der Menopause mit oder ohne anschließender Ovariectomie

	Ovarien wurden belassen	Ovarien wurden entfernt
Atrophie	1	3
mittlere Proliferation	2	6
hohe Proliferation	1	1

Bei den vor dem Einsetzen der Menopause operierten und bestrahlten Frauen erkennt man eine geringe Betonung der hohen und mittleren Proliferationen, wenn die Ovarien in Situ belassen wurden.

Analog zu unserer Untersuchung bei den nur strahlentherapeutisch behandelten Frauen teilten wir unser Krankengut in Altersklassen ein. Durch die geringe Anzahl der Patientinnen haben wir nur zwei Gruppen unterschieden: Frauen, die vor dem fünfundvierzigsten Lebensjahr operiert und bestrahlt worden sind, und Patientinnen, die nach dem obengenannten Alter operiert und bestrahlt wurden. Auch konnten wir wegen der zu starken Aufgliederung keine Rücksicht darauf nehmen, ob die Adnexe entfernt oder belassen wurden.

Tabelle 29

Beziehung zwischen Hormonlage und Alter der Patientin bei Operation vor der Menopause

Alter der Patientin	- 45					
Operation erfolgte vor	46 - n Jahre					
	- 4	- 8	9 -	- 4	- 5	9 -
Atrophie	2	1	1	3	-	1
mittlere Proliferation	3	3	2	4	1	3
hohe Proliferation	3	6	4	3	3	1

Tabelle 30

Beziehung zwischen Hormonlage und Alter der Patientin bei Operation nach der Menopause

Alter der Patientin	- 60	60 - n J.
Atrophie	2	2
mittlere Proliferation	6	2
hohe Proliferation	1	1

Das in dieser Erhebung geringe Patientengut läßt eine verbindliche Aussage nicht mehr zu.

Nur bei den vor dem fünfundvierzigsten Lebensjahr operierten und bestrahlten Patientinnen kann eine Betonung der hohen Proliferationen beobachtet werden.

Faßt man die Bestrahlungen chronologisch nach dem Behandlungsjahr zusammen, ohne Berücksichtigung des Alters der Patientinnen (Tab. 31), so fällt das Überwiegen der hohen Proliferationen der vor sieben bis neun Jahren operierten und bestrahlten Patientinnen auf. Diese standen bis zum Behandlungstermin noch in voller Geschlechtsreife.

Tabelle 31

Hormonlage bei kurz- und langfristig zurückliegendem Operationstermin - Operation erfolgte vor der Menopause

Operation erfolgte vor	1 - 3	4 - 6	7 - 9	10 - n J.
Atrophie	5	1	1	1
mittlere Proliferation	6	3	2	4
hohe Proliferation	5	4	6	4

Tabelle 32

Hormonlage bei kurz- und langfristig zurückliegendem Operationstermin - Operation erfolgte nach der Menopause

Operation erfolge vor	1 - 3	4 - 6	7 - n J.
Atrophie	2	1	2
mittlere Proliferation	3	2	2
hohe Proliferation	1	-	-

Bei denjenigen Frauen, die nach dem Sistieren der Periode sich einer operativen Therapie mit anschließender Röntgenbestrahlung unterziehen mußten, kommt es kaum mehr zu einer hormonellen Stimulation des Vaginalepithels (Tab. 32).

ZUSAMMENFASSUNG DER UNTERSUCHUNGSERGEBNISSE DER WEGEN EINES COLLUM-CARCINOMES OPERATIV BEHANDELTEN PATIENTINNEN

Wurden bei der Totalexstirpation die Ovarien in Situ belassen, so zeigt sich auch noch nach Jahren eine verhältnismäßig deutliche hormonelle Stimulation des Vaginalepithels. Dies trifft sowohl für die vor als auch nach der Menopause operierten und bestrahlten Patientinnen zu.

Diejenigen Patientinnen, bei denen eine Ovariectomie ausgeführt werden mußte, zeigen einen deutlichen Abfall der Proliferation des Vaginalepithels.

Tabelle 31 und 32 weisen auf die Bedeutung des zeitlichen Termines der Operation und Nachbestrahlung hin. Bei den Frauen, die sich während der Geschlechtsreife der Therapie unterziehen mußten, konnten nach sieben bis zehn Jahren hohe Proliferationen beobachtet werden, während bei der gleichen Therapie nach Sistieren der monatlichen Blutung hohe Proliferationen kaum mehr nachweisbar waren.

VERGLEICH UNSERER UNTERSUCHUNGSERGEBNISSE MIT DEN VERÖFFENTLICHUNGEN ANDERER AUTOREN

Die Beobachtung, daß ein bis drei Jahre nach der Bestrahlung Atrophie und hohe Proliferation in gleichem Maße ausgebildet werden, das sich danach sogar zu Gunsten der hohen Proliferation verschiebt, wird durch die Angabe von W. LIU (7) bestätigt, der bei einem Teil seiner Patientinnen nach der Bestrahlung und Totaloperation einen Anstieg des östrogenen Einflusses auf das Vaginalepithel feststellen konnte. Allerdings berichtet er gleichzeitig, daß bei 60 % der untersuchten Patientinnen ein Abfall der hormonellen Stimulation erfolgte. Diese Angabe

konnten wir nicht nachprüfen, da uns von den Patientinnen keine praeoperativen Abstriche zur Verfügung standen. W. LIU ist ebenso wie M. ALBEAUX-FERNET (1) der Ansicht, daß einige Zeit nach der Operation ein Ansteigen der Hormonproduktion eintreten kann. So berichtet der französische Autor von vier Fällen, die nach Totaloperation atrophische Abstrichbilder, einige Jahre später eine deutliche Beeinflussung des Vaginalepithels durch Östrogene und Androgene aufwiesen. Wir können uns der Beobachtung des obengenannten Autoren anschließen, da Tabelle 32 eine deutliche Betonung der hohen Proliferationen aufweist; allerdings trifft dies nur für Patientinnen zu, die während der Geschlechtsreife operiert und bestrahlt wurden.

RECIDIV-BESTRAHLUNG

Es konnten bei 17 Patientinnen Vaginalabstriche entnommen werden, die an der I. Universitätsfrauenklinik München wegen eines Collum-Carcinom-Recidives bestrahlt wurden.

Bei sieben dieser Frauen wurde nach Stellung der Diagnose außerhalb eine Totaloperation durchgeführt, während die restlichen 10 Frauen sofort strahlentherapeutisch behandelt wurden.

Der Termin der Recidiv-Bestrahlung lag bei den Patientinnen verschieden lang zurück.

Tabelle 33

Zeitpunkt der Recidiv-Bestrahlung bei 17 Patientinnen

<u>Jahr der Recidiv-Bestrahlung</u>	
1960 - 1959	2
1958 - 1957	2
1956 - 1955	3
1954 - 1953	3
1952 - 1951	2
1950 u. v. J. +)	5

Das Carcinom-Recidiv nach primär-operativer Therapie trat in allen sieben Fällen spätestens 1 Jahr nach dem Eingriff auf.

Bei den sofort strahlentherapeutisch behandelten Patientinnen konnte in drei Fällen das Recidiv ein Jahr nach Bestrahlung, sonst je einmal zwei Jahre, drei, vier und sechs Jahre nach Primärbestrahlung diagnostiziert werden.

+) 1950 und vorausgehende Jahre

Die Methode der Recidiv-Bestrahlung entsprach der an der I. Universitätsfrauenklinik München bei Collum-Carcinom üblichen Strahlentherapie (vgl. Seite 1, 2).

Bei der Auswertung der Abstriche waren in fünf Fällen rein atrophische Bilder und in zwölf Fällen mittlere Proliferationen anzutreffen. Die Ausbildung einer hohen Proliferation konnte nicht beobachtet werden.

Tabelle 34

Hormonelle Verhältnisse nach Recidiv-Bestrahlung

Atrophie	5
mittlere Proliferation	12
hohe Proliferation	-

Die Termine der Recidiv-Bestrahlung differierten zum Teil sehr stark. Aufgeteilt nach dem Bestrahlungsjahr, ergaben sich folgende hormonelle Verhältnisse:

Tabelle 35

Verhältnis zwischen Hormonlage und Bestrahlungstermin

Jahr der Recidiv-Bestrahlung	1960, 59	58/57	56/55	54/53	52/51	50 u. m. J.
Atrophie	1	3	-	2	-	2
mittlere Proliferation	1	2	1	1	2	2
hohe Proliferation	-	-	-	-	-	-

Unterschiede in der Hormonlage zwischen den operierten und bestrahlten Frauen sowie den nur strahlenbehandelten Patientinnen konnten wir nicht feststellen.

Tabelle 36

Hormonelle Verhältnisse bei Recidivbestrahlung nach vorangegangener Operation bzw. Bestrahlung des primären Collum-Carcinoms

	das Recidiv trat nach Totaloperation auf	das Recidiv trat nach pri- märer Bestrahlung auf
Atrophie	2	4
mittlere Proliferation	5	6
hohe Proliferation	-	-

Der Vergleich der Hormonlage der Frauen, die wegen eines Recidives an der Strahlenabteilung der I. Universitätsfrauenklinik München bestrahlt wurden, mit der Hormonlage derjenigen Frauen, die primär wegen eines Collum-Carcinoms

bestrahlt wurden, ergibt keine auffälligen Unterschiede.

Daß keine hohen Proliferationen mehr beobachtet wurden, verwundert uns nicht, da die Patientinnen zum Teil einer Totalexstirpation und Bestrahlung unterzogen wurden.

Wir können also H. LIMBURG (6) nur zustimmen, wenn dieser betont, daß sich aus dem cytologischen Abstrichbild keine prognostischen Aussagen hinsichtlich eines Recidives machen lassen.

Die routinemäßig durchgeführte Vaginal-Smear-Untersuchung kann nur helfen, frühzeitig ein Recidiv zu diagnostizieren, nicht aber dazu dienen, eine Prognose über das eventuelle Wiederauftreten des Carcinoms zu stellen.

ZUSAMMENFASSUNG

Bei 820 Frauen, die wegen Erkrankung an einem Collum-Carcinom an die I. Universitätsfrauenklinik München überwiesen worden waren, entnahmen wir Vaginalabstriche. Davon war bei 56 Patientinnen vor der Bestrahlung an anderen Kliniken eine Totalexstirpation durchgeführt worden, 17 der Frauen waren zur Recidiv-Bestrahlung an die Strahlenabteilung der I. Universitätsfrauenklinik überwiesen worden.

Besonderes Augenmerk richteten wir auf die Frage, ob durch die Radium-Röntgen-Bestrahlung cytologisch faßbare Veränderungen im Hormonhaushalt der Patientinnen entstanden sind.

Bei Bestrahlung während der Geschlechtsreife fanden wir folgende Ergebnisse:

Erst im Laufe der Jahre kam es nach Bestrahlung zur Ausbildung eines atrophischen Vaginalepithels (vgl. Tab. 2 und Kurve 1).

Ein Großteil der Patientinnen wies noch Jahre nach der Bestrahlung vaginale Abstrichbilder mittlerer Proliferation auf (z. B. 50 % der Frauen, die vor der Bestrahlung bis zu 10 Jahren im Senium waren).

Die der Menopause bei Bestrahlung schon zeitlich nahen Patientinnen wiesen zwei Jahre nach der Menolyse eine deutliche Betonung der atrophischen Abstrichbilder auf.

Bei Bestrahlung während des Seniums ergab sich folgendes:

Wie bei den während der Geschlechtsreife bestrahlten Frauen bildete sich ein atrophisches Vaginalepithel erst im Laufe der Jahre aus (vgl. Tab. 3).

Bei den kurz nach dem Sistieren der Periode bestrahlten Frauen kam es in den ersten Jahren nach der Menolyse zu einer Betonung der höheren Proliferation (vgl. Tab. 8).

Drei Jahre nach Bestrahlung überwogen schon die atrophischen Bilder.

Diejenigen Patientinnen, die vor der Bestrahlung einer Totalexstirpation unterzogen wurden, zeigten folgende hormonelle Verhältnisse: Wurden bei der Operation die Ovarien in Situ belassen, so zeigte sich noch nach Jahren eine verhältnismäßig deutliche Stimulation des Vaginalepithels. Wurde eine Ovarektomie ausgeführt, so stellte sich ein deutlicher Abfall der Vaginalepithelproliferation ein.

Bei operativer Therapie und anschließender Nachbestrahlung während der Geschlechtsreife konnte man bei einer relativ großen Anzahl der Patientinnen noch eine höhere Proliferation antreffen (vgl. Tab. 25). Bei Durchführung der Behandlung nach dem

Sistieren der monatlichen Blutungen überwogen weitgehendst die atrophischen Bilder.

Durch Vergleich mit der Literatur konnten wir feststellen, daß in dem hormonellen Verhalten der wegen eines Collum-Carcinoms bestrahlten Patientinnen im Vergleich zu normal ins Senium gekommenen Frauen sich keine wesentlichen Differenzen ergaben.

An Hand von 17 wegen eines Collum-Carcinom-Recidivs bestrahlten Patientinnen versuchten wir, prognotische Rückschlüsse hinsichtlich des Auftretens eines Recidives zu ziehen. Wir konnten jedoch keinen Zusammenhang zwischen dem Auftreten eines Recidives und der Hormonlage feststellen.

Die Vaginalcytologie hat in diesem Zusammenhang nur frühdiagnostischen Wert.

LITERATURVERZEICHNIS

1. Albeaux-Fernet, M. Mazabraud et J. Robert
Aspets de la cytologie vaginale dans la ménopause et dans la castration, leur intérêt pour l'interprétation de la physiologie et la pathologie de ces états
Sem. des Hôp, 30, 4415, 1954
2. Berger J. und Max Keller Östrogenwirkung in der Menopause *Gynaecologica* 137, 250, 1954
3. Bourg I. und J. P. Pundel, Etude des frottis vaginaux post ménopausiques
Rév. méd. Liège, 5, 691, 1950
4. Langreder W. und G. Zimmerer,
Zur Zyklusdiagnostik vermittlems Vaginalabstrich und Cytometrie insbesondere bei körpereigener und künstlicher Androgenwirkung *Arch. Gynäk.* 184, 1, 1953/54
5. Limburg, H. Die Bedeutung spontaner Östrogenbildung in der Menopause
Arch. Gynäk., 180, 260, 1951
6. Limburg, H., J. H. Napp und U. Wilbrand
Die prognostische Beurteilung des Collum-Carcinoms nach Strahlenbehandlung durch Probeentnahme und Scheidenabstrich
Geburtsh. und Frauenheilk., 12, 723, 1953
7. Liu, W. Vaginal Cytology in Cancer Patients treated by Radical Hysterectomy *Amer. J. Obstetr.* 15, 839, 1955
8. Muth, H. Über die östrogene Funktion in der Menopause unter besonderer Berücksichtigung pathologischer Veränderungen des inneren Genitals
Geburtsh. und Frauenheilk., 15, 839, 1955
9. Papanicolaou, G. N. Zit. nach H. Smolka und H. J. Soost *Grundriß und Atlas der gynäkologischen Cytodiagnostik*
Georg Thieme-Verlag, Stuttg.
10. Pundel, J. P. Die androgenen Abstrichbilder *Arch. Gynäk.*, 188, 577, 1957

11. Ries, J. Strahlenbehandlung in der Gynäkologie, 40, 98, 1959
12. Ruff, O. und H.J. Spechter
Funktionell-cytologische Untersuchungen am
Vaginalepithel bestrahlter Krebspatientinnen
Geburtsh. und Frauenheilk. 20, 864, 1960
13. Schmitt, A. Eine Gradeinteilung für die funktionelle Cytodia-
gnostik in der Gynäkologie Geburtsh. und Frauen-
heilk., 13, 593, 1953
14. Smolka u. H.J. Soost Grundriß und Atlas der gynäkologischen Cytodiagno-
stik
Georg Thieme - Verlag, 1956
15. Soost, H.J. Comparative Studies on the Degree of Prolifera-
tion of the Vaginal and Ectocervical Epithelium
in the Hormonal Evaluation of a Patient by Means
of Exfoliative Cytology Acta Cytologica IV, 199,
1960
16. Stoll, P. Zelluläre Differenzierungsstufen und ihre Bedeu-
tung für die gynäkologische Cy'ologie
Zeitr. f. Gynäkologie, 141, 130, 1954
17. Stoll, P. und O. Ledermair
Funktionelle Cytologie in der Menopause
Geburtsh. und Frauenheilk., 20, 263, 1960
18. Wied, G.L. Der zytologische Abstrichtyp der Patientin mit
klimakterischen Ausfallsbeschwerden
Zbl. Gynäk. 75, 1578, 1953
19. Wied, G.L. Amer. J. Clin. Path. 25, 742, 1955
20. Zinser, H.K. Cytodiagnostik in der Gynäkologie
Fischer, Jena 1951

L E B E N S L A U F

Als zweiter Sohn des Dr. med. Diethelm Haedicke und seiner Ehefrau Johanna Haedicke, geb. Langhans, wurde ich am 28.11.1936 in Leipzig geboren.

Nach dem Tod meines Vaters im Krieg zogen wir nach Tegernsee, wo ich am 19.7.1956 an der Oberrealschule Tegernsee das Reifezeugnis erhielt.

Im Wintersemester 1956/57 begann ich das Studium der Medizin an der Universität München. Das Physikum bestand ich im Wintersemester 1958/59.

Es folgten Studiensemester in Hamburg und Wien. Nach München zurückgekehrt, beendete ich das Medizinstudium im Wintersemester 1961/62 mit dem Staatsexamen.

Nach Abschluß des Studiums war ich als Medizinalassistent an der Medizinischen Poliklinik München und dem Städtischen Krankenhaus Rechts der Isar tätig.

